

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

06.12.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 2 月    5 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 4 0 7 6 7 5  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 3 - 4 0 7 6 7 5 ]

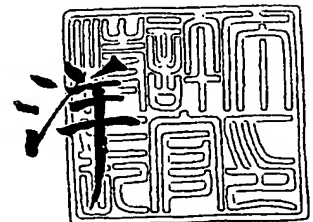
出 願 人            小 野 薬 品 工 業 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):



2 0 0 5 年    1 月 2 0 日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願  
【整理番号】 LCJP-1  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/00  
C07C405/00  
C07D227/00  
C07D263/00  
C07D277/00

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
【氏名】 大元 和之

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
【氏名】 木下 晶博

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
【氏名】 鎌中 喜久

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
【氏名】 松屋 秀和

【特許出願人】  
【識別番号】 000185983  
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町二丁目1番5号  
【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社  
【代表者】 松本 公一郎

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 029595  
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物（ただし、リマプロストを除く。）を含有してなる馬尾神経組織血流増加剤。

## 【請求項 2】

プロスタグランジン様化合物が EP 2 および／または EP 3 アゴニストである請求項 1 記載の剤。

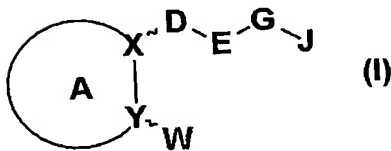
## 【請求項 3】

腰痛、下肢の疼痛、下肢のしびれ、間欠跛行、膀胱直腸障害、および性機能不全から選択される 1 種以上を改善する請求項 1 記載の剤。

## 【請求項 4】

プロスタグランジン様化合物が、一般式 (I)

【化 1】



（式中、環 A は窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、さらに置換基を有していてもよい 5 または 6 員環状基を、X および Y はそれぞれ独立して窒素原子または炭素原子を、D は置換基を有していてもよい炭化水素基を、E は結合手、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、G は結合手、置換基を有していてもよい炭化水素基または複素環基を、J は保護されていてもよい酸性基を、W は置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、

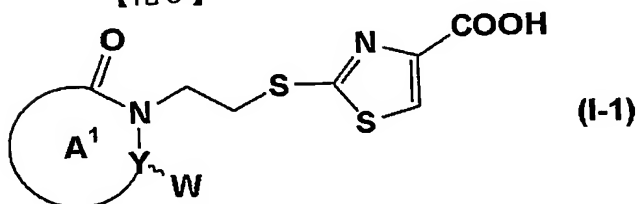
【化 2】

は  $\alpha$ -配置、 $\beta$ -配置またはそれらの混合物であることを表わす。）で示される化合物、その塩、その溶媒和物またはそのシクロデキストリン包接化合物、またはそのプロドラッグである請求項 1 記載の剤。

## 【請求項 5】

一般式 (I) で示される化合物が、一般式 (I-1)

【化 3】



（式中、環  $A^1$  はさらに窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、置換基を有していてもよい 5 または 6 員単環式含窒素複素環を、Y は窒素原子または炭素原子を、W は置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、その他の記号は請求項 4 と同じ意味を表わす。）で示される化合物である請求項 4 記載の剤。

## 【請求項 6】

血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物と、プロスタグランジン類、プロスタグランジン誘導体制剤、非ステロイド系抗炎症薬、ビタミン剤、筋弛緩薬、抗うつ薬、一酸化窒素合成酵素阻害薬、アルドース還元酵素阻害薬、ポリ ADP-リボースポリメラーゼ阻害薬、興奮性アミノ酸受容体拮抗薬、ラジカルスカベンジャー、アストロサイト機能改善薬、IL-8 受容体拮抗薬、および免疫抑制薬から選択される一種以上とを組み合わせるなる医薬。

## 【請求項 7】

血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物（ただし、リマプロストを除く。）の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、馬尾神経組織血流を増加させる方法。

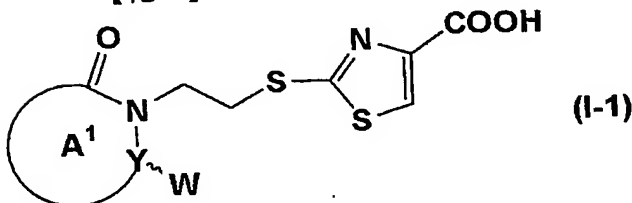
## 【請求項 8】

馬尾神経組織血流増加剤を製造するための、血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物（ただし、リマプロストを除く。）の使用。

## 【請求項 9】

一般式 (I-1)

【化 4】



（式中、全ての記号は請求項 5 と同じ意味を表わす。）で示される化合物、その塩、その溶媒和物またはそのシクロデキストリン包接化合物、またはそのプロドラッグ。

## 【請求項 10】

(2E)-7-[(1R, 2R)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル]-2-ヘプテン酸、(2E)-7-[(1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ウンデセニル]-5-オキソシクロペンチル]-2-ヘプテン酸、(2E)-7-[(1R, 2S)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソ-3-シクロペンテン-1-イル]-2-ヘプテン酸、2-[(2-[(1R, 2R)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル]エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、2-[(2-[(1R, 2R)-2-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル]-5-オキソシクロペンチル]エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、7-[(1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル]-6-オキソヘプタン酸、その塩、その溶媒和物またはそのシクロデキストリン包接化合物、またはそのプロドラッグ。

【書類名】明細書

【発明の名称】馬尾神経組織血流増加剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、血圧降下作用の弱い馬尾神経組織血流増加剤に関する。

【背景技術】

【0002】

脊柱管は、前方(腹側)は椎体と椎間板、側方は椎弓根、後方(背側)は椎間関節と椎弓、棘突起から成り立つ。これら前方、側方、後方の各要素に取り囲まれた内部スペースを脊柱管という。脊髄は、この脊柱管内におさまっており、第1腰椎あたりから下では馬の尻尾様になっている。この神経を馬尾神経という。脊柱管狭窄などにより馬尾が圧迫され、脊柱管内を走行する馬尾神経に栄養を供給している血管の血液循環が悪くなると、神経機能の障害が起こり、腰痛、下肢の疼痛、下肢のしびれ、間欠跛行、膀胱直腸障害、または性機能不全等の症状を呈する。

【0003】

一方、プロスタグランジンは、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、その作用は、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等を有していることが知られている。

【0004】

近年の研究の中で、PGE受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプが存在することが分かってきた。現時点で知られているサブタイプは、大別して4つあり、それぞれ、EP1、EP2、EP3、EP4と呼ばれている(Negishi M. et al, J. Lipid Mediators Cell Signaling 12, 379-391 (1995))。

【0005】

欧州特許出願公開第860430号明細書記載のプロスタグランジン様化合物はEP2アゴニスト作用を有することが知られており、免疫疾患、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肝障害、早産、流産、緑内障等の網膜神経障害等に対する予防及び/または治療に有用であることが開示されている(特許文献1参照。)

【0006】

また国際公開第98/34916号パンフレット記載のプロスタグランジン様化合物はEP3アゴニスト作用を有することが知られており、肝疾患、腎疾患、肺炎、心筋梗塞などに対する予防および/または治療に有用であることが開示されている(特許文献2参照。)

【0007】

また国際公開第2003/74483号パンフレット記載のプロスタグランジン様化合物はEP2アゴニスト作用を有することが知られており、免疫疾患、アレルギー性疾患、神経細胞死、月経困難症、早産、流産、禿頭症、網膜神経障害、勃起不全、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、肝硬変、ショック、腎炎、腎不全、循環器系疾患、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、骨疾患の予防および/または治療に有用であることが開示されている(特許文献3参照。)

【0008】

しかし、プロスタグランジン様化合物が血圧に影響なく馬尾神経組織血流を増加させることは示唆も記載されていない。

【0009】

【特許文献1】欧州特許出願公開第860430号明細書。

【0010】

【特許文献2】国際公開第98/34916号パンフレット。

【0011】

【特許文献3】国際公開第03/074483号パンフレット。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

馬尾神経障害による腰痛、下肢の疼痛、下肢のしびれ、間欠跛行、膀胱直腸障害、または性機能不全等の症状を改善するため、安全性が高くかつ有効な馬尾神経組織血流増加剤が切望されている。

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明者らは鋭意研究した結果、血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物が、馬尾神経組織血流増加剤として有用であり、したがって、腰痛、下肢の疼痛、下肢のしびれ、間欠跛行、膀胱直腸障害、または性機能不全等の副作用としての血圧降下作用が少なく、安全かつ優れた治療剤であることを見出し、本発明を完成した。

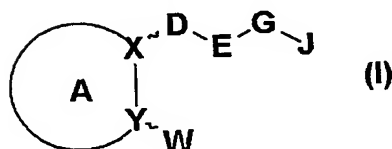
【0014】

すなわち本発明は、

1. 血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物（ただし、リマプロストを除く。）を含有してなる馬尾神経組織血流増加剤、
2. プロスタグランジン様化合物がEP2および/またはEP3アゴニストである前記1記載の剤、
3. 腰痛、下肢の疼痛、下肢のしびれ、間欠跛行、膀胱直腸障害、および性機能不全から選択される1種以上を改善する前記1記載の剤、
4. プロスタグランジン様化合物が、一般式（I）

【0015】

【化1】



【0016】

（式中、環Aは窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでもよく、さらに置換基を有してもよい5または6員環状基を、XおよびYはそれぞれ独立して窒素原子または炭素原子を、Dは置換基を有してもよい炭化水素基を、Eは結合手、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、Gは結合手、置換基を有してもよい炭化水素基または複素環基を、Jは保護されていてもよい酸性基を、Wは置換基を有してもよい炭化水素基を表わし、

【0017】

【化2】

~~~~~

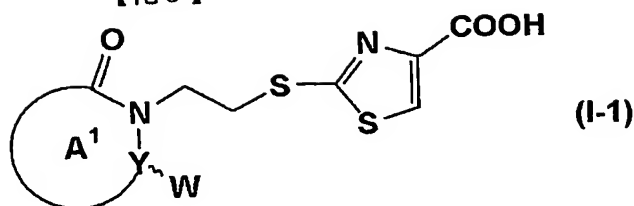
【0018】

はα-配置、β-配置またはそれらの混合物であることを表わす。）で示される化合物、その塩、その溶媒和物またはそのシクロデキストリン包接化合物、またはそのプロドラッグである前記1記載の剤、

5. 一般式（I）で示される化合物が、一般式（I-1）

【0019】

【化3】



【0020】

(式中、環A<sup>1</sup>はさらに窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、置換基を有していてもよい5または6員単環式含窒素複素環を、Yは窒素原子または炭素原子を、Wは置換基を有していてもよい炭化水素基を表わし、その他の記号は前記4と同じ意味を表わす。)で示される化合物である前記4記載の剤、

6. 血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物と、プロスタグランジン類、プロスタグランジン誘導体制剤、非ステロイド系抗炎症薬、ビタミン剤、筋弛緩薬、抗うつ薬、一酸化窒素合成酵素阻害薬、アルドース還元酵素阻害薬、ポリADP-リボースポリメラーゼ阻害薬、興奮性アミノ酸受容体拮抗薬、ラジカルスカベンジャー、アストロサイト機能改善薬、IL-8受容体拮抗薬、および免疫抑制薬から選択される一種以上とを組み合わせてなる医薬、

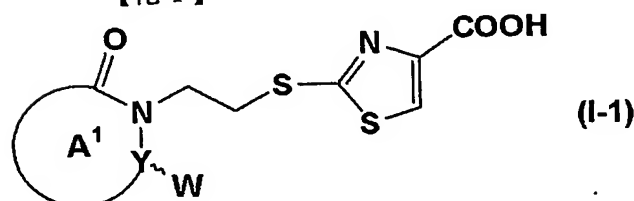
7. 血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物(ただし、リマプロストを除く。)の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、馬尾神経組織血流を増加させる方法

8. 馬尾神経組織血流増加剤を製造するための、血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物(ただし、リマプロストを除く。)の使用、

9. 一般式(I-1)

【0021】

【化4】



【0022】

(式中、全ての記号は前記5と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩、その溶媒和物またはそのシクロデキストリン包接化合物、またはそのプロドラッグ、

10. (2E)-7-{(1R, 2R)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキシシクロペンチル}-2-ヘプテン酸、(2E)-7-{(1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ウンデセニル]-5-オキシシクロペンチル}-2-ヘプテン酸、(2E)-7-{(1R, 2S)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキシ-3-シクロペンテン-1-イル}-2-ヘプテン酸、2-[(2-{(1R, 2R)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキシシクロペンチル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、2-[(2-{(1R, 2R)-2-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル]-5-オキシシクロペンチル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、7-{(1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキシシクロペンチル}-6-オキシヘプタン酸、その塩、その溶媒和物またはそのシクロデキストリン包接化合物、またはそのプロドラッグに関する。

## 【0023】

環Aは、例えば窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい。環Aで示される「5または6員環」としては、例えば「5または6員単環式炭素環」または「5または6員単環式複素環」が挙げられる。「5または6員単環式炭素環」としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン等が挙げられる。「5または6員単環式複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、トラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、フラン、チオフエン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピラン、チオピラン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロトリアジン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、パーヒドロオキセピン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン環等が挙げられる。

## 【0024】

環A<sup>1</sup>で示される「単環式含窒素複素環」とは、一般式(I-1)の環A<sup>1</sup>において表示されている窒素原子以外に、例えば窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい単環式の環をいう。「5または6員単環式含窒素複素環」としては、例えば、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、モルホリン、チオモルホリン環等が挙げられる。

## 【0025】

環Aとして好ましくは、ピロリジン、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロチアゾールが挙げられる。

## 【0026】

環Aおよび環A<sup>1</sup>は任意の置換基を有していてもよい。任意の置換基は置換可能な位置に1～5個、好ましくは1～3個置換していてもよく、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なってもよい。また、環Aおよび環A<sup>1</sup>の置換基の数が2以上の場合、環A上の2つの置換基が環Aの原子と一緒にあって、環を形成していても



よい。

### 【0027】

環Aおよび環A<sup>1</sup>の置換基としては、例えば、(1)置換基を有していてもよい炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい複素環基、(3)保護基を有していてもよいアミノ基、(4)例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1-4アルキルスルホニル基、(5)フェニルスルホニル基、(6)例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、(7)カルボキシ基、(8)シアノ基、(9)ニトロ基、(10)オキシ基、(11)チオキシ基、(12)保護基を有していてもよい水酸基、(13)保護基を有していてもよいメルカプト基、(14)置換基を有していてもよいカルバモイル基、(15)置換基を有していてもよいスルファモイル基、(16)アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC1-6アルコキシカルボニル基等)、(17)スルホ基(-SO<sub>3</sub>H)、(18)スルフィノ基、(19)ホスホノ基、(20)アミジノ基、(21)イミノ基、(22)-B(OH)<sub>2</sub>基、(23)例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル等のC1-6アシル基等が挙げられる。

### 【0028】

環Aおよび環A<sup>1</sup>の置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基、環状炭化水素基、例えばベンジル、フェニルエチル等のC7-16アルキル基、例えばシクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、1-メチル-1-シクロヘキシルメチル等の(C3-8シクロアルキル)-(C1-4アルキル)基等が挙げられる。「直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基」としては、例えば「C1-10の脂肪族炭化水素基」等が挙げられ、「C1-12の脂肪族炭化水素基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル基等のC1-12アルキル基、例えばビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル、ウンデカジエニル、ドデカジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル、ノナトリエニル、デカトリエニル、ウンデカトリエニル、ドデカトリエニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ノナジイニル、デカジイニル、ウンデカジイニル、ドデカジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル、ノナトリイニル、デカトリイニル、ウンデカトリイニル、ドデカトリイニル基等のC2-12アルキニル基等が挙げられる。「環状炭化水素」としては、「不飽和環状炭化水素」または「飽和環状炭化水素」が挙げられる。「飽和環状炭化水素」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン等のシクロアルカン、さらに、例えばパーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、パーヒドロインデン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロヘプタレン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、アダマンタン、ノルアダマンタン等の「3-15員飽和環状炭化水素」等が挙げられる。「不飽和環状炭化水素」としては、例えばシクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン等のシクロアルケン、例えばベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン等の芳香族炭化水素、さらに、例えばペンタレン、インデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ヘプタレン、ビフェニ

レン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフテン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプター-2-エン、ビシクロ[3. 1. 1]ヘプター-2-エン、ビシクロ[2. 2. 2]オクター-2-エン等の「3-15員不飽和環状炭化水素」等が挙げられる。

#### 【0029】

環Aおよび環A<sup>1</sup>の置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、(1)置換基(例えば、アミノ基、スルホ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、チオキソ基、水酸基、メトキシ基、トリフボキシル基、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、チオキソ基、水酸基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基等)を有していてもよい炭化水素基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、(2)置換基(例えば、炭化水素基、アミノ基、スルホ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、チオキソ基、水酸基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、アセチル基等)を有していてもよい複素環基、(3)アミノ基、(4)例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ等のC1-6アシルアミノ、(5)例えばジメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、1-カルバモイル-2-シクロヘキシルエチルアミノ、N-ブチル-N-シクロヘキシルメチルアミノ、フェニルアミノ、プトキシフェニルアミノ等の炭化水素基で置換された第1または第2アミノ基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わし、C1-4アルコキシ、オキソ、アミノ、カルバモイル等で置換されていてもよい。)、(6)例えばメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等C1-4アルキルスルホニルアミノ基、(7)フェニルスルホニルアミノ基、(8)例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1-4アルキルスルホニル基、(9)フェニルスルホニル基、(10)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(11)カルボキシル基、(12)シアノ基、(13)ニトロ基、(14)オキソ基、(15)チオキソ基、(16)水酸基、(17)例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、プトキシ、イソプトキシ、sec-プトキシ、tert-プトキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、ベンジルオキシ等のC1-8アルコキシ基、(18)例えばシクロヘキシルオキシ等のC3-8シクロアルコキシ基、(19)例えばハロゲン原子等で置換されていてもよいフェノキシ基、(20)メルカプト基、(21)例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ基、(22)フェニルチオ基、(23)カルバモイル基、(24)N-ブチルアミノカルボニル、N-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N-ブチル-N-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N-シクロヘキシルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル等のC1-8炭化水素基で置換されたアミノカルボニル基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、(25)スルファモイル基、(26)例えばメチルアミノスルホニル等の炭化水素基で置換されたアミノスルホニル基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、(27)例えばジメチルアミノエチルアミノスルホニル、ジメチルアミノプロピルアミノスルホニル等のアミノ基で置換された炭化水素基によって置換されたアミノスルホニル基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、(28)例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-プトキシカルボニル等のC1-6アルコキシカルボニル基、(29)スルホ基(-SO<sub>3</sub>H)、(30)スルフィノ基、(31)ホスホノ基、(32)アミジノ基、(33)イミノ基、(34)-B(OH)<sub>2</sub>基、(35)例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC1-4アルキルスルフィニル、(36)例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル等のC1-6アシル基、(37)ベンゾイル、(38)ヒドロキシイミノ基、(39)例えばメチルオキシイミノ、エチルオキシイミノ等のアルキルオキシイミノ基等が挙げられる。「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、前記(1)から(39)から選ばれた1ないし5個の置換基を有していてもよく、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なっている。

い。また、2つの置換基が炭化水素基上の炭素原子と一緒に環を形成していてもよい。

### 【0030】

環Aおよび環A<sup>1</sup>の置換基としての「置換基を有していてもよい複素環」における「複素環」とは、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～7個のヘテロ原子を含んでもよい単環、二環または三環式複素環を表わす。「複素環」としては、例えば「3-15員不飽和単環、二環または三環式複素環」、「3-15員飽和単環、二環または三環式複素環」等が挙げられる。

### 【0031】

「3-15員不飽和単環、二環または三環式複素環」としては例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、フラン、チオフエン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール環等の芳香族単環式複素環、例えば、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフエン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等の芳香族縮合複素環、例えば、アゼピン、ジアゼピン、ピラン、オキセピン、チオピラン、チエピン、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドリジン、ジチアナフタレン、キノリジン、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾジアゼピン、キサンテン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、テトラヒドロトリアジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、ジヒドロ $\beta$ -カルボリン、テトラヒドロ $\beta$ -カルボリン、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テ

ラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3', 4': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン環等の非芳香族不飽和複素環等が挙げられる。また、「3-15員飽和単環、二環または三環式複素環」としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、パーヒドロアゾシン、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、パーヒドロチエピン、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、パーヒドロベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロカルバゾール、パーヒドロ- $\beta$ -カルボリン、パーヒドロアクリジン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン環等が挙げられる。

#### 【0032】

環Aおよび環A<sup>1</sup>の置換基としての「置換基を有していてもよい複素環」における「置換基」としては、例えば、炭化水素基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、アミノ基、スルホ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、チオキソ基、水酸基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、アセチル基等が挙げられる。「置換基を有していてもよい複素環」は、前記から選ばれた1~5個の置換基を有していてもよく、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なっているもよい。

#### 【0033】

環Aおよび環A<sup>1</sup>の置換基としての「保護基を有していてもよいアミノ基」における「保護基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、スルホ基、置換基を有していてもよい炭化水素基と結合したスルホニル基等が挙げられる。ここでの「置換基を有していてもよい炭化水素基」は前記環Aおよび環A<sup>1</sup>の置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。

#### 【0034】

環Aおよび環A<sup>1</sup>の置換基としての「保護基を有していてもよい水酸基」または「保護基を有していてもよいメルカプト基」における「保護基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基等が挙げられる。ここでの「置換基を有していてもよい炭化水素基」は前記環Aおよび環A<sup>1</sup>の置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。

#### 【0035】

環Aおよび環A<sup>1</sup>の置換基としての「置換基を有していてもよいカルバモイル基」または「置換基を有していてもよいスルファモイル基」における「置換基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基等が挙げられる。ここでの「置換基を有していてもよい炭化水素基」は前記環Aおよび環A<sup>1</sup>の置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。

もよい炭化水素基」は前記環Aおよび環A<sup>1</sup>の置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。

【0036】

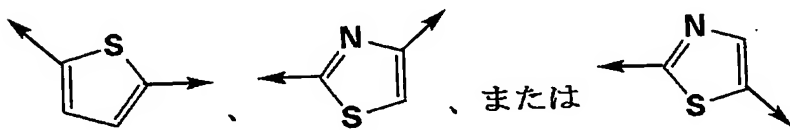
DおよびGで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば2価の直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基等が挙げられる。「直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基」としては、例えば「C1-8の脂肪族炭化水素基」等が挙げられ、「C1-8の脂肪族炭化水素基」としては、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、sec-ブチレン、tert-ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレン基等のC1-8アルキレン基、例えばビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン、ブタジエニレン、ペンタジエニレン、ヘキサジエニレン、ヘプタジエニレン、オクタジエニレン、ヘキサトリエニレン、ヘプタトリエニレン、オクタトリエニレン基等のC2-8アルケニレン基、例えばエチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン、ブタジイニレン、ペンタジイニレン、ヘキサジイニレン、ヘプタジイニレン、オクタジイニレン、ヘキサトリイニレン、ヘプタトリイニレン、オクタトリイニレン基等のC2-8アルキニレン基等が挙げられる。この「炭化水素基」は前記環Aおよび環A<sup>1</sup>の置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」で置換されていてもよい。

【0037】

Gで示される「複素環基」は前記環Aおよび環A<sup>1</sup>の置換基としての「複素環基」と同じ意味を表わし、好ましくは、例えば

【0038】

【化5】



【0039】

(矢印はEおよびJとの結合部位を表わす。)等が挙げられる。

【0040】

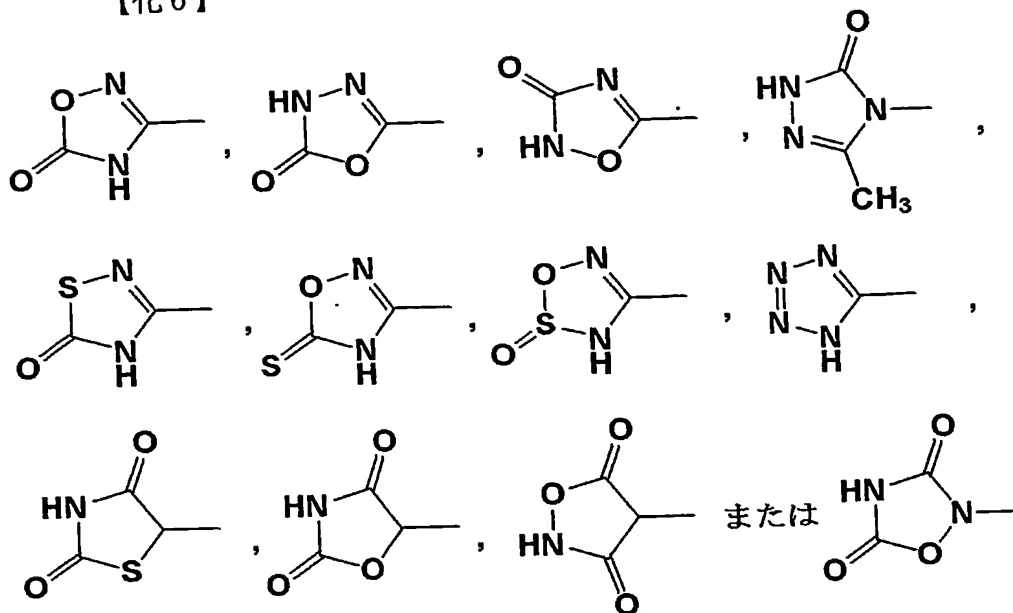
Eで示される「酸化されていてもよい硫黄原子」としては、例えば-S-、-SO-、または-SO<sub>2</sub>-等が挙げられる。

【0041】

Jで示される「保護されていてもよい酸性基」の「酸性基」としては「保護基」によって保護されていてもよい「酸性基」を表わし、「酸性基」としては、たとえば、カルボキシ(-COOH)、スルホ(-SO<sub>3</sub>H)、スルフィノ(-SO<sub>2</sub>H)、スルホンアミド(-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>または-NR<sup>101</sup>SO<sub>3</sub>H(R<sup>101</sup>は水素原子、または置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。))、ホスホノ(-PO(OH)<sub>2</sub>)、フェノール(-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH)または脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基等の各種ブレンステッド酸を表わす。「ブレンステッド酸」とは、他の物質に水素イオンを与える物質のことを示す。「脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基」としては、例えば

【0042】

## 【化6】



## 【0043】

等が挙げられる。好ましい「酸性基」としては、例えばカルボキシ等が挙げられる。

## 【0044】

また、「保護基」としては、置換基を有していてもよい炭化水素基、炭素数1ないし6のアルコキシ、保護基を有していてもよいアミノ基等が挙げられる。好ましい保護基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等が挙げられる。

## 【0045】

Wで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は前記環Aおよび環A<sup>1</sup>の置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。

## 【0046】

Wで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」は、前記環Aおよび環A<sup>1</sup>の置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。

## 【0047】

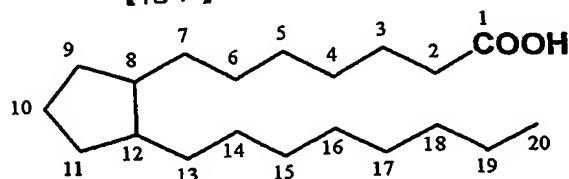
本明細書中、「血圧降下作用の弱い」化合物としては、例えば、血圧を20 mmHg以上、好ましくは10 mmHg以上下げない化合物のことを指す。

## 【0048】

本明細書中、「プロスタグランジン様化合物」とは、例えば、炭素数20個のモノカルボン酸（プロスタン酸）、すなわち、

## 【0049】

## 【化7】



## 【0050】

で示される基本骨格を持つ化合物が挙げられる。例えば、前記の骨格に二重結合や水酸基等が加わった不飽和脂肪酸化合物、例えば、8位または12位等の炭素原子が窒素原子に変換された化合物、例えば5位または10位等の炭素原子が酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子に変換された化合物、または任意の位置にオキシ基、水酸基または炭化

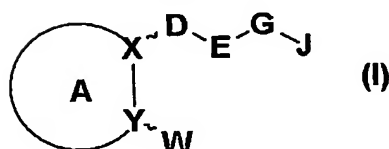
水素基等の置換基（置換基は任意の置換基であり、2つの置換基が基本骨格上の原子と一緒になって、環を形成していてもよい。）を有する化合物等が「プロスタグランジン様化合物」に含まれる。さらに、それ自体プロスタグランジン様作用を有する化合物、プロスタグランジンの合成促進、分解阻止等の作用を有するか又はそれらの作用により、プロスタグランジン作用を増強する化合物、またはプロスタグランジンの合成抑制、分解促進等の作用を有するか又はそれらの作用により、プロスタグランジン作用を抑制する化合物等を表わす。例えば、欧州特許出願公開第860430号、国際公開第99/33794号、欧州特許出願公開第974580号、国際公開第2003/74483号、国際公開第95/19964号、米国特許第5698598号、米国特許第6376533号、国際公開第98/28264号、国際公開第99/19300号、欧州特許出願公開第0911321号、または国際公開第98/58911号明細書に記載された化合物およびA H-13205、CP-533536、ブタプロスト、リオプロスト、ミソプロストール、AY23626、さらに、国際公開第98/34916号、特開平7-215929号、特開平8-239356号、国際公開第97/05091号、特開平07-233145号、特開平10-168056号、特開平11-012249号または国際公開第99/25358号明細書に記載の化合物、およびTEI-3356、M&B-28767、GR63799X、SC-46275、エンプロスチル、サルプロストン、さらに、欧州特許出願公開第855389号、国際公開第99/02164号、国際公開第2000/03980号、米国特許第6043275号、国際公開第2000/15608号、国際公開第2000/54808号、欧州特許出願公開1110949号、国際公開第2001/37877号、国際公開第2001/49661号、国際公開第2001/66518号、国際公開第2002/24647号、国際公開第2002/42268号、国際公開第2003/007941号、国際公開第2003/008377号、国際公開第2003/009872号、国際公開第2003/035064号、国際公開第2003/053923号、米国特許第6552067号明細書に記載の化合物等が挙げられる。

【0051】

また、例えば、一般式 (I)

【0052】

【化8】

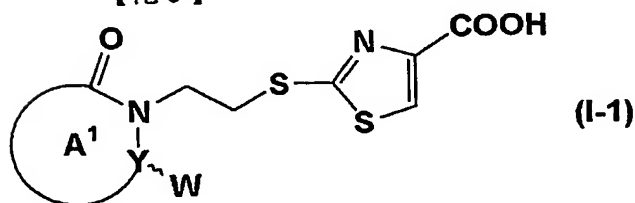


【0053】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、さらに、一般式 (I-1)

【0054】

【化9】



【0055】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

【0056】

さらに、以下に記した化合物が挙げられる；

2-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-

出証特 2004-3123077



1-オクテニル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、2-[2-(4S)-4-{(1E, 3R)-3-[1-(4-フルオロプロチル) シクロプロチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) エチル] スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、2-[2-(4S)-4-{(1E, 3S)-3-[1-(4-フルオロプロチル) シクロプロチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) エチル] スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、2-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、2-[2-(4S)-4-{(3S)-3-[1-(4-フルオロプロチル) シクロプロチル]-3-ヒドロキシプロピル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) エチル] チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、2-[2-(4S)-4-{(3R)-3-[1-(4-フルオロプロチル) シクロプロチル]-3-ヒドロキシプロピル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) エチル] チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、2-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3R)-8-フルオロ-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチルオクト-1-エン-1-イル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} エチル) チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、2-[(2-{(2R)-2-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-ペンテニル]-5-オキソ-1-ピロリジニル} エチル) スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、2-[(2-{(2R)-2-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-ヘキセニル]-5-オキソ-1-ピロリジニル} エチル) スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、2-[(2-{(2R)-2-[(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-ヘプテニル]-5-オキソ-1-ピロリジニル} エチル) スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、2-[(2-{(2R)-2-[(1E, 3R)-3-メトキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル]-5-オキソ-1-ピロリジニル} エチル) スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、2-[2-(2R)-2-{(1E, 3R)-3-[1-(4-フルオロプロチル) シクロプロチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル}-5-オキソ-1-ピロリジニル) エチル] スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、2-[(2-{(2R)-2-[(1E)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテニル]-5-オキソ-1-ピロリジニル} エチル) スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、2-[2-(2R)-2-{(3-ブトキシフェニル) アミノ} メチル}-5-オキソ-1-ピロリジニル) エチル] スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、2-[(2-{(1R, 2R, 5S)-2-[(3, 5-ジクロロフェノキシ) メチル]-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシ-3-イル} エチル) スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、(2E)-7-{(1R, 2R)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル}-2-ヘプテン酸、(2E)-7-{(1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ウンデセニル]-5-オキソシクロペンチル}-2-ヘプテン酸、(2E)-7-{(1R, 2S)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソ-3-シクロペンテン-1-イル}-2-ヘプテン酸、2-[(2-{(1R, 2R)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル} エチル) スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸、2-[(2-{(1R, 2R)-2-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル]-5-オキソシクロペンチル} エチル) スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン



酸、7-[(1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル]-6-オキソヘプタン酸。

【0057】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

【0058】

【化10】

【0059】

は紙面の向こう側（すなわち $\alpha$ -配置）に結合していることを表し、

【0060】

【化11】

【0061】

は紙面の手前側（すなわち $\beta$ -配置）に結合していることを表し、

【0062】

【化12】

【0063】

は $\alpha$ -配置、 $\beta$ -配置またはそれらの混合物であることを表し、

【0064】

【化13】

【0065】

は、 $\alpha$ -配置と $\beta$ -配置の混合物であることを表す。

【0066】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0067】

塩は、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

【0068】

酸付加塩は水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン

酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

【0069】

本発明化合物およびそれらの塩は、溶媒和物に変換することもできる。

【0070】

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）のような溶媒和物が挙げられる。

【0071】

本発明化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩はすべて好ましい。具体的には、実施例に記載した化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩が挙げられる。

【0072】

さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、本発明化合物の窒素原子が、 $R^0$ 基によって四級化されたものを表わす。

【0073】

$R^0$ 基は、C1～8アルキル基、フェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わす。

【0074】

本発明化合物は任意の方法でN-オキシドにすることができる。N-オキシドとは、本発明化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。

【0075】

本発明化合物は、 $\alpha$ -、 $\beta$ -あるいは $\gamma$ -シクロデキストリン、あるいはこれらの混合物を用いて、特公昭50-3362号、同52-31404号または同61-52146号明細書記載の方法を用いることによりシクロデキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際好都合である。

【0076】

また、本発明化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により本発明化合物に変換する化合物をいう。本発明化合物のプロドラッグとしては、本発明化合物がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例、本発明化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、（5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；本発明化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例、本発明化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；本発明化合物がカルボキシ基を有する場合該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例、本発明化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、本発明化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、本発明化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163～198頁に記載されているような、生理的条件下で本発明化合物に変化するものであってもよい。さらに、本発明化合物は同位元素（例えば $^3H$ 、 $^{14}C$ 、 $^{35}S$ 、 $^{125}I$ 等）等で標識されていてもよい。

【0077】

[本発明化合物の製造方法]

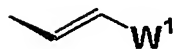
一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば、特開昭 52-27753 号明細書、特開昭 55-100360 号明細書、国際公開第 2003/74483 号明細書または Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法、以下に示す方法、または実施例に示す方法等を適宜改良し、組み合わせて用いることで製造することができる。

【0078】

一般式 (I) で示される化合物のうち、W が

【0079】

【化 14】

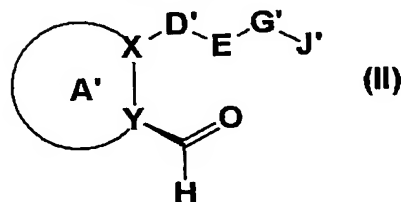


【0080】

(式中、W<sup>1</sup> は置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。) である化合物は、前記一般式 (I I)

【0081】

【化 15】

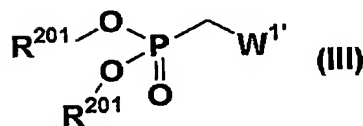


【0082】

(式中、環 A'、D'、G' および J' はそれぞれ環 A、D、G および J と同じ意味を表わす。ただし、環 A'、D'、G' および J' がカルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (I I I)

【0083】

【化 16】



【0084】

(式中、R<sup>201</sup> は C1-4 アルキルを表わし、W<sup>1'</sup> は W<sup>1</sup> と同じ意味を表わす。ただし、W<sup>1'</sup> がカルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) を下記の反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0085】

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (例えば、無水テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジオキサン等) 中、水素化ナトリウムの存在下、-15~30℃ の温度で行なわれる。

【0086】

保護基の脱保護反応は公知であり、以下の方法で行うことができる。

【0087】

カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、tert-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェナシル基等が挙げられる。

【0088】

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、tert-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、tert-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基等が挙げられる。

#### 【0089】

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

#### 【0090】

チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基が挙げられる。

#### 【0091】

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

#### 【0092】

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

#### 【0093】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) または炭酸塩 (例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

#### 【0094】

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等) 中、有機酸 (例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等)、または無機酸 (例えば、塩酸、硫酸等) もしくはこれらの混合物 (例えば、臭化水素/酢酸等) 中、0~100℃の温度で行なわれる。

#### 【0095】

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒 (例えば、エーテル系 (テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系 (例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン系 (例えば、ベンゼン、トルエン等)、ケ

トン系（例えば、アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（例えば、アセトニトリル等）、アミド系（例えば、ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

【0096】

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

【0097】

(5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（例えば、酢酸、pH 4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃の温度で行なわれる。

【0098】

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（例えば、水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および/または有機酸塩（例えば、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（例えば、トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等）を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

【0099】

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

【0100】

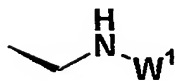
当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

【0101】

一般式(I)で示される化合物のうち、Wが

【0102】

【化17】

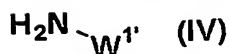


【0103】

(式中、W¹は前記と同じ意味を表わす。)である化合物は、一般式(II)で示される化合物と、一般式(IV)

【0104】

【化18】



【0105】

(式中、W¹は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0106】

上記還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、メタノール、エタ

ノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等) 中、還元剤 (例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素化ナトリウム、ピリジンボラン等) の存在下、0~100℃で反応させることにより行うことができる。

#### 【0107】

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

#### 【0108】

本発明化合物のうち、上記に示した以外の化合物については、公知の方法、例えば特開昭52-27753号明細書、特開昭55-100360号明細書、国際公開第2003/74483号明細書または「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法または一部改変した方法等を組み合わせて用いることで製造することができる。

#### 【0109】

その他の出発原料または試薬として用いる化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、特開昭52-27753号明細書、特開昭55-100360号明細書、国際公開第2003/74483号明細書またはComprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)またはElmer J. Rauckman et. al., J. Org. Chem., vol. 41, No. 3, 1976, p564-565等に記載された方法等を組み合わせて用いることで容易に製造することができる。また、出発原料は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した本発明化合物の塩として記載したものが用いられる。

#### 【0110】

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

#### 【0111】

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー (例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等) に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

#### 【0112】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

#### 【0113】

##### 〔毒性〕

本発明の剤の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

#### 【0114】

##### 〔医薬品への適応〕

血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物は、馬尾神経組織血流増加作用を有するので、例えば腰痛、下肢の疼痛、下肢のしびれ、間欠跛行、膀胱障害、直腸障害、または性機能不全等の予防および/または治療に有効である。

#### 【0115】

さらに、哺乳動物、特にヒトにおいて、本発明化合物は、血圧降下作用が弱く、馬尾神経組織血流増加作用を有するので、前記疾患の予防および/または治療として有用である。

#### 【0116】

ここでいう膀胱障害とは、馬尾神経圧迫による排尿障害であり、例えば、頻尿、排尿遅

延、尿勢低下、尿閉、尿失禁等が挙げられる。また、直腸障害とは、馬尾神経圧迫による排便障害である。

#### 【0117】

本発明の剤を腰部脊柱管狭窄症予防および／または治療剤として用いる場合、その治療効果は、脊柱管を取り巻く組織、例えば、椎間板の機能低下もしくは黄色靱帯もしくは後部靱帯等の肥厚に対する改善作用、神経圧迫による炎症もしくは血流低下改善作用、または神経保護作用に基くものと考えられる。

#### 【0118】

本発明の剤は、1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

#### 【0119】

本発明の剤と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明の剤を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明の剤を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

#### 【0120】

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明の剤の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

#### 【0121】

本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強するための他の薬剤としては、例えば、プロスタグランジン類、プロスタグランジン誘導体制剤、非ステロイド系抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drug: NSAID)、ビタミン剤、筋弛緩薬、抗うつ薬、一酸化窒素合成酵素阻害薬、アルドース還元酵素阻害薬、ポリADP-リボースポリメラーゼ (PARP) 阻害薬、興奮性アミノ酸受容体拮抗薬 (例えば、NMDA受容体拮抗薬、AMPA受容体拮抗薬)、ラジカルスカベンジャー、アストロサイト機能改善薬、IL-8受容体拮抗薬、免疫抑制薬 (例えば、シクロスポリン、FK506) が挙げられる。

#### 【0122】

プロスタグランジン類 (以下、PGと略記する。) としては、PG受容体アゴニスト等が挙げられる。PG受容体としては、PGE受容体 (EP1、EP2、EP3、EP4)、PGD受容体 (DP、CRTH2)、PGF受容体 (FP)、PGI受容体 (IP)、TX受容体 (TP) 等が挙げられる。また、プロスタグランジン誘導体制剤としては、リマプロスト、リマプロストアルファデクス、ベラプロスト等が挙げられる。

#### 【0123】

非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルピナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナブメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン

系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

【0124】

筋弛緩薬としては、例えば、塩酸トリペリゾン、クロルゾキサゾン、クロルメザノン、メトカルバモール、フェンプロバメート、メシル酸プリジノール、カルバミン酸クロフェネシン、バクロフェン、塩酸エペリゾン、アフロクアロン、塩酸チザニジン、塩化アルクロニウム、塩化スキサメトニウム、塩化ツボクラリン、ダントロレンナトリウム、臭化バンクロニウム、臭化ベクロニウム等が挙げられる。

【0125】

三環系抗うつ薬としては、塩酸イミプラミン、塩酸デシプラミン、塩酸クロミプラミン、マレイン酸トリミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、塩酸ロフェプラミン、アモキサピン、塩酸ドスレピン等が挙げられる。

【0126】

四環式抗うつ薬としては、マプロチリン、ミアンセリンなどが挙げられる。

【0127】

本発明の剤と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

【0128】

他の薬剤は、任意の同種のまたは異種の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

【0129】

また、本発明の剤の予防および/または治療効果を補完および/または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

【0130】

本発明の剤、本発明の剤と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

【0131】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 ng から 100 mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 ng から 10 mg の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

【0132】

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

【0133】

本発明の剤、または本発明の剤と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

【0134】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0135】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチン



ンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

#### 【0136】

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

#### 【0137】

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造される。

#### 【0138】

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶解させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレスン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

#### 【0139】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

#### 【0140】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

#### 【0141】

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロー

ス等)、湿潤剤(尿素、グリセリン、プロピレングリコール等)、充填剤(カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

#### 【0142】

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

#### 【0143】

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール(エタノール、ポリエチレングリコール等)、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

#### 【0144】

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。また、エアゾル剤としても構わない。

#### 【0145】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

#### 【0146】

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

#### 【0147】

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤(例えば、植物油等)等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤(塩化ナトリウム、濃グリセリン等)、緩衝化剤(リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等)、界面活性化剤(ポリソルベート80(商品名)、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等)、安定化剤(クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等)、防腐剤(塩化ベンザルコニウム、パラベン等)等などを必要に応じて適宜選択して含んでもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

#### 【0148】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤、または吸入用液剤

が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

【0149】

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

【0150】

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【0151】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【0152】

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

【0153】

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【発明の効果】

【0154】

本発明の剤は血圧降下作用が少なく、馬尾神経組織の血流を増加させるという利点がある。

【発明を実施するための最良の形態】

【0155】

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0156】

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

【0157】

NMRデータは特に記載しない限り、 $^1\text{H-NMR}$ のデータである。

【0158】

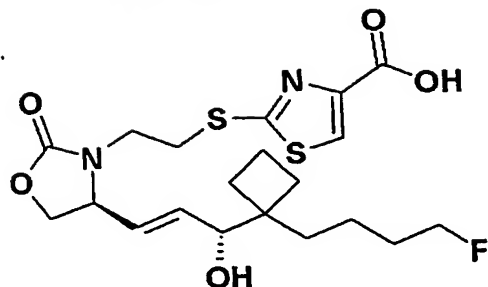
NMRの箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示す。

【0159】

本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、ACD/Name（登録商標、バージョン6.00、Advanced Chemistry Development Inc.社製）またはACD/Nameバッチ（登録商標、バージョン4.5、Advanced Chemistry Development Inc.社製）を用いるか、または、IUPAC命名法に準じて命名したものである。例えば、

【0160】

## 【化19】



## 【0161】

で示される化合物は、2-[2-((4S)-4-[(1E, 3R)-3-[1-(4-フルオロプロピル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸と命名された。

## 実施例1

(4S)-4-(ヒドロキシメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

D-セリン メチルエステル 塩酸塩 (5.76 g) を水 (52.0 mL) に溶解し、炭酸水素カリウム (4.08 g) を加え、10分間攪拌した。反応溶液に炭酸カリウム (5.63 g) およびトリホスゲン (14.3 g) のトルエン (26.0 mL) 溶液を0℃にて加え、0℃で2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水層を濃縮した。得られた残渣を塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣のエタノール (73.0 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.34 g) を0℃で加え、3時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を0℃で加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液をろ過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール=4:1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.28 g) を得た。

TLC Rf: 0.29 (酢酸エチル: メタノール=10:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.62 (dd, J=11.44, 5.77 Hz, 1H) 3.73 (m, 1H) 4.01 (m, 1H) 4.23 (m, 1H) 4.49 (t, J=8.70 Hz, 1H) 5.99 (s, 1H)。

## 実施例2

(4R)-4-([tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ) メチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

実施例1で製造した化合物 (2.28 g) のジメチルホルムアミド (20.0 mL) 溶液にイミダゾール (1.60 g) およびtert-ブチルジメチルシリルクロライド (3.09 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を氷中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣の水テトラヒドロフラン (45.0 mL) 溶液に、氷冷下でtert-ブトキシカリウム (2.41 g) を加え、10分間攪拌した。反応溶液に、プロモ酢酸エチル (2.40 mL) を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、濃縮した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣のテトラヒドロフラン/エタノール (7:1) 溶液 (46.0 mL) に、水素化ホウ素ナトリウム (2.22 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を氷/飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物 (4.62 g) を得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC Rf: 0.35 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.09 (s, 6H) 0.90 (s, 9H) 2.76 (s, 1H) 3.45 (m, 2H) 3.83 (m, 5H) 4.13 (dd, J=8.60, 5.68 Hz, 1H) 4.38 (dd, J=8.79, 8.60 Hz, 1H)。

## 実施例3

S-[2-[(4R)-4-([tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ) メチル]-

—2—オキソ—1, 3—オキサゾリジン—3—イル] エチル} エタンチオエート

実施例2で製造した化合物 (4.58 g) およびトリエチルアミン (3.50 mL) の塩化メチレン (32.0 mL) 溶液に、メタンスルホニルクロライド (1.43 mL) を氷冷下で滴下し、0℃で1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をジメチルホルムアミド (17.0 mL) 溶液に、チオ酢酸カリウム (1.91 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物 (5.56 g) 得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC Rf : 0.76 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.08 (s, 6 H) 0.89 (s, 9 H) 2.35 (s, 3 H) 3.07 (m, 2 H) 3.31 (m, 1 H) 3.57 (m, 1 H) 3.68 (dd, J=10.80, 4.03 Hz, 1 H) 3.79 (m, 1 H) 3.93 (m, 1 H) 4.12 (m, 1 H) 4.33 (t, J=8.70 Hz, 1 H)。

#### 実施例4

エチル 2—( {2—[(4S)—4—(ヒドロキシメチル)—2—オキソ—1, 3—オキサゾリジン—3—イル] エチル} チオ)—1, 3—チアゾール—4—カルボキシレート

反応A: 実施例3で製造した化合物 (5.56 g)、エチル 2—ブromo—1, 3—チアゾール—4—カルボキシレート (4.34 g) およびトリブチルホスフィン (0.46 mL) のエタノール (36.0 mL) 溶液に炭酸カリウム (3.70 g) を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌し、50℃で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。

#### 【0162】

反応B: 得られた残渣のテトラヒドロフラン (18.0 mL) 溶液に1Mフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (18.4 mL) を0℃に加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:3) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (4.29 g) を得た。

TLC Rf : 0.43 (酢酸エチル);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.39 (m, 3 H) 3.66 (m, 6 H) 4.14 (m, 2 H) 4.39 (m, 3 H) 8.02 (s, 1 H)。

#### 実施例5

エチル 2—( {2—[(4R)—4—ホルミル—2—オキソ—1, 3—オキサゾリジン—3—イル] エチル} チオ)—1, 3—チアゾール—4—カルボキシレート

実施例4で製造した化合物 (338 mg) のジメチルスルホキシド (3.40 mL) /酢酸エチル (6.80 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.00 mL) および三酸化硫黄・ピリジン錯体 (650 mg) を10℃に加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に1N塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (336 mg) を得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC Rf : 0.44 (酢酸エチル);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.38 (t, J=7.05 Hz, 3 H) 3.84 (m, 9 H) 8.02 (m, 1 H) 9.81 (s, 1 H)。

#### 実施例6

エチル 2—[(2—{ (4S)—4—[(1E)—4, 4—ジメチル—3—オキソ—1—オクテニル}—2—オキソ—1, 3—オキサゾリジン—3—イル] エチル) チオ)—1, 3—チアゾール—4—カルボキシレート

水素化ナトリウム (60.0 % in oil) (49.0 mg) にジメチル (3, 3—ジメチル—2—オキソヘプチル) ホスホネート (332 mg) の無水テトラヒドロフラン (7.30 mL) 溶液を0℃でゆっくりと加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に実施例5で製造した化合物

(336 mg) の無水テトラヒドロフラン (2.90 mL) 溶液を室温でゆっくりと加え、2 時間撹拌した。反応溶液に 1 N 塩酸を 0℃ で加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。反応溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:2) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (211 mg) を得た。

TLC Rf: 0.50 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.83 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.11 (m, 10 H) 1.43 (m, 5 H) 3.32 (m, 1 H) 3.53 (m, 2 H) 3.80 (m, 1 H) 4.03 (m, 1 H) 4.41 (m, 3 H) 4.76 (m, 1 H) 6.71 (m, 2 H)。

#### 実施例 7

エチル 2-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート

実施例 6 で製造した化合物 (124 mg) の無水メタノール (1.40 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (10.4 mg) および酢酸 (触媒量) を -78℃ で加え、同温度で 1 時間撹拌した。室温まで昇温後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (87.2 mg) を得た。

TLC Rf: 0.25 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

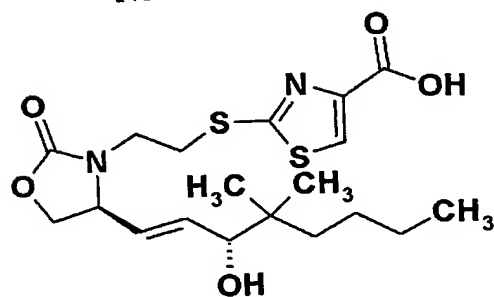
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.84 (m, 9 H) 1.26 (m, 6 H) 1.39 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 3.54 (m, 4 H) 3.85 (d, J=6.04 Hz, 1 H) 3.99 (m, 1 H) 4.40 (m, 4 H) 5.66 (m, 1 H) 5.92 (m, 1 H) 8.02 (s, 1 H)。

#### 実施例 8

2-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

【0163】

【化20】



【0164】

実施例 7 で製造した化合物 (84.0 mg) のメタノール (1.00 mL) 溶液に、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.19 mL) を 0℃ で加え、室温で 1 時間撹拌した。反応溶液に 2 N 塩酸水溶液 (0.30 mL) を加え、酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄した。反応溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物 (78.8 mg) を得た。

TLC: Rf 0.80 (酢酸エチル: メタノール: 酢酸=8:1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.88 (m, 9 H) 1.23 (m, 6 H) 3.56 (m, 6 H) 3.91 (d, J=5.95 Hz, 1 H) 4.00 (m, 1 H) 4.43 (m, 2 H) 5.64 (dd, J=15.10, 7.60 Hz, 1 H) 5.96 (dd, J=15.10, 5.95 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H)。

#### 実施例 8 (1) ~ 8 (6)

ジメチル (3, 3-ジメチル-2-オキソヘプチル) ホスホネートの代わりに、相当

するリン酸エステルを用いて、実施例 6 → 実施例 7 → 実施例 8 と同様の操作に付すことにより、以下に示す標題化合物を得た。

#### 実施例 8 (1)

2- [ [2- ( (4 S) - 4 - { (1 E, 3 R) - 3 - [1- (4-フルオロプロチル) シクロプロチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペニル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) エチル] スルファニル] - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC : Rf 0.56 (酢酸エチル: メタノール: 酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.62 (m, 12 H) 3.48 (m, 3 H) 3.69 (m, 1 H) 3.98 (m, 1 H) 4.02 (m, 2 H) 4.14 (m, 1 H) 4.45 (m, 4 H) 5.71 (dd, J=15.29, 7.23 Hz, 1 H) 5.94 (dd, J=15.27, 5.58 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H)。

#### 実施例 8 (2)

2- [ [2- ( (4 S) - 4 - { (1 E, 3 S) - 3 - [1- (4-フルオロプロチル) シクロプロチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペニル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) エチル] スルファニル] - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC : Rf 0.55 (酢酸エチル: メタノール: 酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.67 (m, 12 H) 3.55 (m, 4 H) 3.95 (m, 2 H) 3.97 (m, 1 H) 4.13 (m, 1 H) 4.45 (m, 4 H) 5.69 (dd, J=15.74, 8.24 Hz, 1 H) 5.93 (dd, J=15.27, 6.12 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

#### 実施例 8 (3)

2- [ (2- { (4 S) - 4 - [ (1 E, 3 S, 5 S) - 3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) エチル] スルファニル] - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC : Rf 0.44 (酢酸エチル: メタノール: 酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.90 (m, 6 H) 1.30 (m, 9 H) 3.51 (m, 6 H) 3.99 (m, 1 H) 4.29 (m, 1 H) 4.42 (m, 2 H) 5.62 (dd, J=15.29, 8.15 Hz, 1 H) 5.94 (dd, J=15.29, 5.77 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H)。

#### 実施例 8 (4)

2- [ [2- ( (4 S) - 4 - { (3 S) - 3 - [1- (4-フルオロプロチル) シクロプロチル] - 3-ヒドロキシプロピル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) エチル] チオ] - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC : Rf 0.31 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: メタノール: 酢酸=18:1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.59 (m, 15 H), 2.29 (m, 1 H), 3.36 (m, 1 H), 3.49 (m, 1 H), 3.60 (m, 2 H), 3.79 (m, 1 H), 3.99 (m, 2 H), 4.40 (m, 2 H), 4.56 (t, J=5.86 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H)。

#### 実施例 8 (5)

2- [ [2- ( (4 S) - 4 - { (3 R) - 3 - [1- (4-フルオロプロチル) シクロプロチル] - 3-ヒドロキシプロピル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) エチル] チオ] - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC : Rf 0.25 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=18:1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.62 (m, 16 H), 3.59 (m, 5 H), 4.01 (m, 2 H), 4.39 (m, 2 H), 4.56 (t, J=5.95 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H)。

#### 実施例 8 (6)

2- [ (2- { (4 S) - 4 - [ (1 E, 3 R) - 8-フルオロ-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) エチル] チオ] - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC : Rf 0.54 (酢酸エチル: メタノール: 酢酸=15:1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.85 (s, 3 H) 0.87 (s, 3 H) 1.34 (m, 4 H) 1.65 (m, 2 H) 3.43 (m, 5 H) 3.69 (m, 1 H) 3.97 (m, 2 H) 4.45 (m, 4 H) 5.66 (dd, J=15.10, 8.88 Hz, 1 H) 5.95 (dd, J=15.10, 5.70 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H)。

#### 実施例 9 (1) ~ 9 (7)

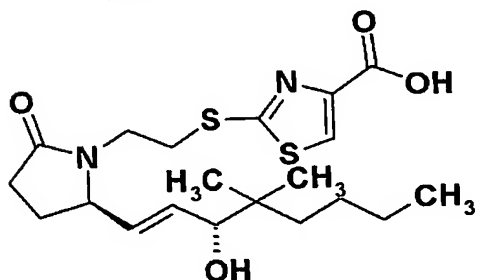
実施例 1 で製造した化合物の代わりに、(5R)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジノン-2-オンを用いて、ジメチル (3, 3-ジメチル-2-オキソヘプチル) ホスホネートを用いるか、そのかわりに相当するリン酸エステルを用いて、実施例 2 → 実施例 3 → 実施例 4 → 実施例 5 → 実施例 6 → 実施例 7 → 実施例 8 と同様の操作に付すことにより、以下に示す標題化合物を得た。

#### 実施例 9 (1)

2-[ (2- { (2R)-2- [ (1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル] -5-オキソ-1-ピロリジニル } エチル) スルファニル] -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

【0165】

【化21】



【0166】

TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.89 (m, 9 H) 1.27 (m, 6 H) 1.81 (m, 1 H) 2.34 (m, 3 H) 3.41 (m, 3 H) 3.83 (m, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 5.57 (dd, J=14.92, 8.33 Hz, 1 H) 5.84 (dd, J=14.92, 6.30 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

#### 実施例 9 (2)

2-[ (2- { (2R)-2- [ (1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-ペンテニル] -5-オキソ-1-ピロリジニル } エチル) スルファニル] -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.91 (s, 9 H) 1.79 (m, 1 H) 2.36 (m, 3 H) 3.75 (m, 7 H) 5.57 (d, J=14.92, 8.70 Hz, 1 H) 5.82 (dd, J=15.20, 6.41 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

#### 実施例 9 (3)

2-[ (2- { (2R)-2- [ (1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-ヘキセニル] -5-オキソ-1-ピロリジニル } エチル) スルファニル] -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.86 (m, 9 H) 1.30 (m, 2 H) 1.78 (m, 1 H) 2.37 (m, 3 H) 3.69 (m, 7 H) 5.57 (dd, J=15.47, 8.33 Hz, 1 H) 5.83 (m, J=15.29, 6.68 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

#### 実施例 9 (4)

2-[ (2- { (2R)-2- [ (1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-ヘプテニル] -5-オキソ-1-ピロリジニル } エチル) スルファニル] -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.89 (m, 9 H) 1.23 (m, 4 H) 1.77 (m, 1 H) 2.37 (m, 3 H) 3.69 (m, 8 H) 5.56 (ddd, J=15.42, 8.83, 0.82 Hz, 1 H) 5.84 (dd, J=15.29, 6.68 Hz, 1 H) 8.09 (m, 1 H)。

#### 実施例 9 (5)

2-[ (2- { (2R)-2- [ (1E, 3R)-3-メトキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル] -5-オキソ-1-ピロリジニル } エチル) スルファニル] -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸



## アゾール-4-カルボン酸

TLC : Rf 0.70 (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 15 : 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.87 (m, 9 H) 1.22 (m, 6 H) 1.80 (m, 1 H) 2.39 (m, 3 H) 3.69 (m, 10 H) 5.48 (dd, J=15.33, 8.51 Hz, 1 H) 5.63 (dd, J=15.33, 7.50 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

## 実施例 9 (6)

2- { [2- ( (2R) - 2- { (1E, 3R) - 3- [1- (4-フルオロブチル) シクロブチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペニル] - 5-オキソ-1-ピロリジニル) エチル] スルファニル} - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC : Rf 0.33 (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 15 : 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.63 (m, 13 H) 2.36 (m, 3 H) 3.96 (m, 10 H) 5.64 (m, 1 H) 5.82 (dd, J=15.30, 5.70 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

## 実施例 9 (7)

2- [ (2- { (2R) - 2- [ (1E) - 3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテニル] - 5-オキソ-1-ピロリジニル} エチル) スルファニル] - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 15 : 1 : 1) ;

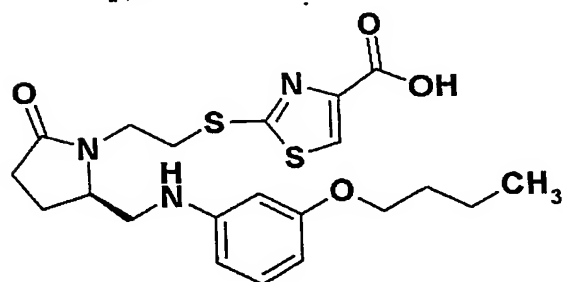
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.81 (m, 1 H) 2.36 (m, 3 H) 3.39 (m, 3 H) 3.81 (m, 2 H) 4.01 (m, 4 H) 4.58 (m, 1 H) 5.80 (m, 1 H) 5.88 (m, 1 H) 6.89 (m, 2 H) 6.98 (m, 1 H) 7.29 (m, 2 H) 8.06 (m, 1 H)。

## 実施例 10

2- { [2- ( (2R) - 2- { [ (3-ブトキシフェニル) アミノ] メチル} - 5-オキソ-1-ピロリジニル) エチル] スルファニル} - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

【0167】

【化22】



【0168】

実施例 5 で製造した化合物 (319 mg) の塩化メチレン (2.40 mL) 溶液に、(3-ブトキシフェニル) アミン (119 mg)、および酢酸 (0.10 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (161 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) で精製した。得られた化合物を実施例 8 と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物 (76.3 mg) を得た。

TLC : Rf 0.64 (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.97 (t, J=7.32 Hz, 3 H) 1.48 (m, 2 H) 1.74 (m, 2 H) 1.94 (m, 1 H) 2.36 (m, 3 H) 3.43 (m, 7 H) 3.92 (t, J=6.50 Hz, 2 H) 4.03 (m, 1 H) 6.21 (m, 2 H) 6.32 (m, 1 H) 7.08 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

## 実施例 11

tert-ブチル (2R) - 2- ( { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル ) - 5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート

(5R)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン (6.42 g) のジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に、イミダゾール (4.6 g)、tert-ブチルジメチルシリルクロライド (9.2 g) を加え、室温で 1.5 時間撹拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応溶液をろ過し、濃縮した。得られた化合物のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液にトリエチルアミン (9.33 mL)、ジメチルアミノピリジン (1.36 g) およびジtert-ブチルジカーボネート (14.6 g) を加え、室温で一晩撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応溶液をろ過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) により精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (18.38 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.59 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.03 (s, 3 H) 0.05 (s, 3 H) 0.88 (s, 9 H) 1.53 (s, 9 H) 2.07 (m, 2 H) 2.37 (ddd, J=17.53, 9.38, 2.56 Hz, 1 H) 2.70 (m, 1 H) 3.69 (dd, J=10.44, 2.38 Hz, 1 H) 3.92 (dd, J=10.43, 4.04 Hz, 1 H) 4.16 (m, 1 H)。

#### 実施例 12

tert-ブチル (2R)-2-( { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル )-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート

実施例 11 で製造した化合物 (6.58 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に、-78 °C でリチウムジイソプロピルアミド (2 Mヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン溶液) (11.98 mL) をゆっくり滴下し、30 分間撹拌した。反応溶液に、塩化ベンゼンセレネニル (4.59 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液をゆっくり滴下し、-78 °C で 1 時間撹拌した。-78 °C で、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応溶液を、セライト (商品名) を通してろ過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=20:1) により精製した。得られた化合物 (3.87 g) のテトラヒドロフラン/酢酸エチル (2:3) 溶液 (80 mL) に 0 °C で炭酸水素ナトリウム (1.68 g)、および 30% 過酸化水素水 (3.2 mL) を加えた。1 時間後、反応溶液に水を加えた。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応溶液をセライト (商品名) を通してろ過し、濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=15:1) により精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.89 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.04 (s, 3 H) 0.05 (s, 3 H) 0.87 (s, 9 H) 1.56 (s, 9 H) 3.71 (d, J=9.61, 6.68 Hz, 1 H) 4.15 (dd, J=9.70, 3.66 Hz, 1 H) 4.60 (m, 1 H) 6.13 (dd, J=6.22, 1.65 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J=6.04, 2.20 Hz, 1 H)。

#### 実施例 13

tert-ブチル (1R, 2R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート

実施例 12 で製造した化合物 (1.25 g) および酢酸パラジウム (171 mg) のジエチルエーテル (30 mL) 溶液に、過剰量のジアゾメタンのエーテル溶液 (83 mL) を加えた。反応混合物をセライト (商品名) を通してろ過し、濃縮した。得られた反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=9:1) により精製した。得られた化合物 (1.21 g) のメタノール (35 mL) 溶液に 10-カンファースルホン酸 (32 mg) を加え、室温で一晩撹拌した。反応溶液を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応溶液をセライト (商品名) を通してろ過し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (703 mg) を得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC: R<sub>f</sub> 0.58 (酢酸エチル);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.77 (m, 1 H) 1.19 (m, 1 H) 1.51 (s, 9 H) 1.88 (m, 1 H) 2.01 (m, 1 H) 2.42 (m, 1 H) 3.84 (d, J=4.03 Hz, 2 H) 4.11 (td, J=4.44, 1.19 Hz, 1 H)。

#### 実施例 14

(1 S, 4 R, 5 R) - 4 - [ (3, 5 - ジクロロフェノキシ) メチル ] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - オン

実施例 13 で製造した化合物 (677 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に 0℃ でトリエチルアミン (0.62 mL) およびメタンスルホンクロライド (0.28 mL) を加え、25 分間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応溶液をろ過し、濃縮した。得られた残渣のジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に炭酸セシウム (1.46 g)、および 3, 5 - ジクロロフェノール (583 mg) を加え、40℃ で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応溶液をセライト (商品名) を通してろ過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) により精製した。得られた化合物 (505 mg) の塩化メチレン (3.00 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (0.50 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。反応溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物 (369 mg) を得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (酢酸エチル) ;

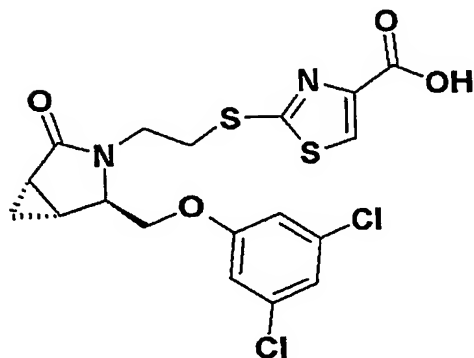
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.81 (m, 1 H) 1.22 (m, 1 H) 1.89 (m, 2 H) 3.91 (m, 3 H) 5.55 (s, 1 H) 6.80 (d, J=1.83 Hz, 2 H) 7.00 (t, J=1.83 Hz, 1 H)。

#### 実施例 15

2 - [ (2 - { (1 R, 2 R, 5 S) - 2 - [ (3, 5 - ジクロロフェノキシ) メチル ] - 4 - オキソ - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - イル } エチル) スルファニル ] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

【0169】

【化23】



【0170】

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 14 で製造した化合物を用いて、実施例 2 → 実施例 3 → 実施例 4 の反応 A → 実施例 8 と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物 (124 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.77 (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.63 (m, 1 H) 1.19 (m, 1 H) 1.82 (m, 1 H) 2.03 (m, 1 H) 3.38 (m, 3 H) 4.00 (m, 4 H) 6.82 (d, J=1.65 Hz, 2 H) 6.99 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

#### 実施例 16

(5 Z) - 7 - [ (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ( { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル) - 5 - ヒドロキシシクロペンチル ] - 5 - ヘプテン酸  
(3 a R, 4 S, 6 a S) - 4 - ( { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ }

メチル) ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]フラン-2-オン (3.15 g) の無水トルエン (32.0 mL) 溶液に、ジイソブチルアルミニウムハイドライド (0.95 Mヘキサン溶液) (9.20 mL) を-78℃で加え、30分間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。反応溶液に飽和酒石酸ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。(4-カルボキシブチル) (トリフェニル) ホスホニウム プロマイド (8.89 g) の無水テトラヒドロフラン (60.0 mL) 溶液に、カリウム tert-ブトキシド (4.50 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に、先で得られた残渣のテトラヒドロフラン (20.0 mL) 溶液を、0℃で加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。反応溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (3.85 g) を得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC : Rf 0.52 (酢酸エチル);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.04 (s, 9 H) 2.07 (m, 14 H) 3.66 (m, 2 H) 4.20 (m, 1 H) 5.38 (m, 2 H) 7.35 (m, 10 H)。

#### 実施例 17

メチル 7- [(1R, 2S, 5S)-2- ( { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} メチル) -5-ヒドロキシシクロペンチル] ヘプタノエート

実施例 16 で製造した化合物 (3.85 g) のアセトン (32.0 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.67 g) およびヨウ化メタン (0.75 mL) を0℃で加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。反応溶液を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=6:1) で精製した。得られた化合物のメタノール (32.0 mL) 溶液を、アルゴン雰囲気下、パラジウム炭素 (650 mg) に加え、水素置換し、室温で3時間攪拌した。反応溶液をセライト (商品名) を通してろ過し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (3.18 g) を得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC : Rf 0.42 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.05 (s, 9 H) 1.45 (m, 16 H) 2.30 (t, J=7.51 Hz, 2 H) 3.63 (m, 5 H) 4.22 (m, 1 H) 7.39 (m, 6 H) 7.66 (m, 4 H)。

#### 実施例 18

メチル 7- [(1R, 2S, 5S)-2- ( { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} メチル) -5-ヒドロキシシクロペンチル] -2- (フェニルセレノ) ヘプタノエート

ジイソプロピルアミン (2.60 mL) の無水テトラヒドロフラン (64.0 mL) 溶液に、n-ブチルリチウム (1.59 Mヘキサン溶液) (12.0 mL) を-78℃で加え、30分間攪拌した。反応溶液に、実施例 17 で製造した化合物 (3.18 g) の無水テトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を-78℃でゆっくりと加え、1時間攪拌した。さらに、ジフェニルジセレニド (2.82 g) の無水テトラヒドロフラン (10.0 mL) 溶液を-78℃で加え、-10℃まで2時間かけて昇温した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。反応溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=6:1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.93 g) を得た。

TLC : Rf 0.47 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.04 (s, 9 H) 1.66 (m, 16 H) 3.59 (m, 6 H) 4.20 (m, 1 H) 7.35 (m, 9 H) 7.62 (m, 6 H)。

#### 実施例 19

メチル 7- [(1R, 2S, 5S)-2- (アセチルオキシ) -5-ホルミルシクロペンチル] -2- (フェニルセレノ) ヘプタノエート

実施例 18 で製造した化合物 (2.93 g) のピリジン (5.00 mL) 溶液に、無水酢酸 (0.8

5 mL) を0℃で加え、さらに4-N, N-ジメチルアミノピリジン (30.0 mg) を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、1 N塩酸および飽和食塩水で洗浄した。反応溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、実施例4の反応B→実施例5と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物 (1.83 g) を得た。

TLC : Rf 0.42 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.83 (m, 19 H) 3.59 (m, 1 H) 3.63 (s, 3 H) 5.27 (m, 1 H) 7.30 (m, 3 H) 7.58 (dd, J=7.69, 1.83 Hz, 2 H) 9.63 (d, J=2.93 Hz, 1 H)。

#### 実施例 2 0

メチル 7- { (1 R, 2 S, 5 R) - 2- (アセチルオキシ) - 5- [ (1 E, 5 S) - 5-メチル-3-オキソ-1-ノネニル] シクロペンチル } - 2- (フェニルセレノ) ヘプタノエート

ジメチル (3, 3-ジメチル-2-オキソヘプチル) ホスホネートの代わりにジメチル [ (4 S) - 4-メチル-2-オキソオクチル ] ホスホネートを用いて、実施例6と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物 (2.33 g) を得た。

TLC : Rf 0.58 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.89 (m, 6 H) 1.68 (m, 26 H) 2.33 (m, 1 H) 2.50 (m, 1 H) 3.56 (m, 1 H) 3.62 (s, 3 H) 5.24 (m, 1 H) 6.10 (d, J=15.74 Hz, 1 H) 6.64 (dd, J=15.74, 8.97 Hz, 1 H) 7.31 (m, 3 H) 7.58 (dd, J=7.69, 1.65 Hz, 2 H)。

#### 実施例 2 1

メチル 7- { (1 R, 2 S, 5 R) - 2- (アセチルオキシ) - 5- [ (1 E, 3 S, 5 S) - 5-メチル-3- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イルオキシ) - 1-ノネニル] シクロペンチル } - 2- (フェニルセレノ) ヘプタノエート

実施例20で製造した化合物 (2.33 g) の無水テトラヒドロフラン (20.0 mL) 溶液に、(R) - 2-メチル-CBS-オキサザボロリジン (1Mトルエン溶液) (1.70 mL) およびボラン-テトラヒドロフラン錯体 (1Mテトラヒドロフラン溶液) (3.30 mL) を0℃で加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液にエタノールおよび水を加え、酢酸エチルで希釈した。反応溶液を1 N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製した。得られた化合物のトルエン (26.0 mL) 溶液に、ジヒドロピラン (0.48 mL)、p-トルエンスルホン酸 一水和物 (20.0 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液にトリエチルアミンを加え、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=9:1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.63 g) を得た。

TLC : Rf 0.37 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.87 (m, 6 H) 1.63 (m, 33 H) 2.34 (m, 1 H) 3.56 (m, 5 H) 3.85 (m, 1 H) 4.14 (m, 1 H) 4.67 (m, 1 H) 5.18 (m, 2 H) 5.44 (m, 1 H) 7.31 (m, 3 H) 7.58 (m, 2 H)。

#### 実施例 2 2

メチル 7- { (1 R, 2 S, 5 R) - 2-ヒドロキシー-5- [ (1 E, 3 S, 5 S) - 5-メチル-3- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イルオキシ) - 1-ノネニル] シクロペンチル } - 2- (フェニルセレノ) ヘプタノエート

実施例21で製造した化合物 (507 mg) のメタノール (7.00 mL) 溶液に、炭酸カリウム (128 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。反応溶液を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (370 mg) を得た。

TLC : Rf 0.41 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.87 (m, 6 H) 1.56 (m, 30 H) 2.31 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.59 (m, 1 H) 3.62 (s, 3 H) 3.85 (m, 1 H) 4.12 (m, 2 H) 4.67 (s, 1 H) 5.14 (m, 1 H) 5.

43 (m, 1 H) 7.32 (m, 3 H) 7.58 (m, 2 H)。

### 実施例 2 3

(2 E) - 7 - { (1 R, 2 R) - 2 - [ (1 E, 3 S, 5 S) - 5 - メチル - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) - 1 - ノネニル] - 5 - オキソシクロペンチル } - 2 - ヘプテン酸

実施例 2 2 で製造した化合物 (367 mg) の酢酸エチル (3.00 mL) / テトラヒドロフラン (2.00 mL) 溶液に、炭酸水素ナトリウム (124 mg)、35.5% 過酸化水素水 (0.20 mL) を 10℃ で加え、室温で 30 分間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。反応溶液を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を 1, 2 - ジメトキシエタン (5.00 mL) および水 (2.00 mL) に溶解し、水酸化リチウム (33.0 mg) を加え、室温で 9 時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。反応溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣のアセトン (11.0 mL) 溶液に、2.67 M ジョーンズ試薬 (1.20 mL) を -30℃ で加え、30 分間撹拌した。反応溶液に 2 - プロパノールを加え、tert - ブチルメチルエーテルで希釈した。反応溶液を、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (173 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (酢酸エチル);

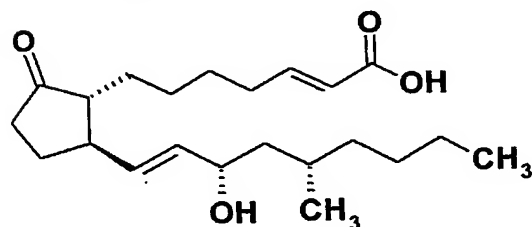
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.88 (m, 6 H) 1.84 (m, 29 H) 3.52 (m, 1 H) 3.84 (m, 1 H) 4.14 (m, 1 H) 4.68 (m, 1 H) 5.31 (dd, J=15.38, 8.42 Hz, 1 H) 5.60 (m, 1 H) 5.81 (dd, J=15.74, 1.46 Hz, 1 H) 7.03 (m, 1 H)。

### 実施例 2 4

(2 E) - 7 - { (1 R, 2 R) - 2 - [ (1 E, 3 S, 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 1 - ノネニル] - 5 - オキソシクロペンチル } - 2 - ヘプテン酸

【0171】

【化 2 4】



【0172】

実施例 2 3 で製造した化合物 (171 mg) に酢酸 / テトラヒドロフラン / 水 (65:10:35) 溶液 (4.00 mL) を加え、50℃ で 50 分間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。反応溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (119 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.29 (酢酸エチル);

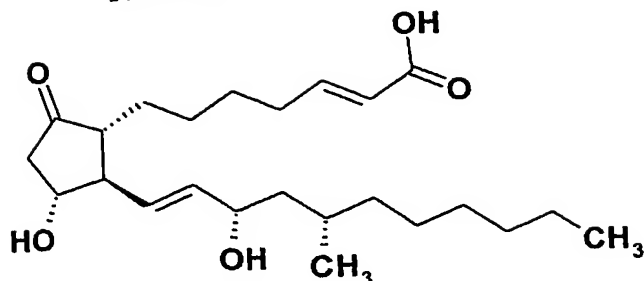
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.90 (m, 6 H) 1.40 (m, 16 H) 1.84 (m, 1 H) 2.16 (m, 4 H) 2.39 (m, 2 H) 4.21 (m, 1 H) 5.59 (m, 2 H) 5.82 (d, J=15.74 Hz, 1 H) 7.03 (m, 1 H)。

### 実施例 2 5

(2 E) - 7 - { (1 R, 2 R, 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - [ (1 E, 3 S, 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 1 - ウンデセニル] - 5 - オキソシクロペンチル } - 2 - ヘプテン酸

【0173】

【化25】



【0174】

(3aR, 4S, 6aS) - 4 - ( { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル ) ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ [b] フラン-2-オンの代わりに (3aR, 4S, 5R, 6aS) - 4 - ( { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル ) - 5 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ [b] フラン-2-オンを用い、ジメチル [ (4S) - 4-メチル-2-オキソデソオクタル ] ホスホネートの代わりにジメチル [ (4S) - 4-メチル-2-オキソデシル ] ホスホネートを用いて、実施例16→実施例17→実施例18→実施例19→実施例20→実施例21→実施例22→実施例23→実施例24と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : テトラヒドロフラン : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

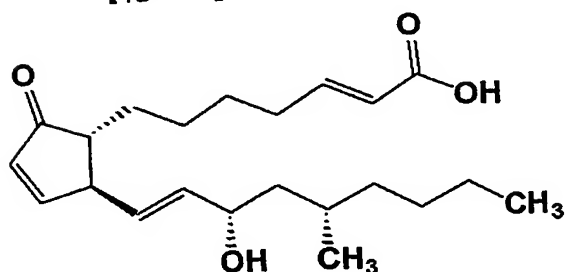
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.01 (1H, dt, J=15.5Hz), 5.80 (1H, d, J=16.0Hz), 5.70-5.40 (2H, m), 4.25-4.11 (1H, m), 4.04 (1H, q, J=7.5Hz), 2.74 (1H, dd, J=18.0Hz), 0.92-0.75 (6H, t, 23-CH<sub>3</sub> + d, 17-CH<sub>3</sub>)。

実施例 26

(2E) - 7 - { (1R, 2S) - 2 - [ (1E, 3S, 5S) - 3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル ] - 5-オキソ-3-シクロペンテン-1-イル } - 2-ヘプテン酸

【0175】

【化26】



【0176】

(2E) - 7 - { (1R, 2R, 3R) - 3-ヒドロキシ-2 - [ (1E, 3S, 5S) - 3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル ] - 5-オキソシクロペンチル } - 2-ヘプテン酸 (Reg No. 88852-12-4) を、塩酸を用いて脱水反応に付し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (酢酸エチル)。

実施例 27

エチル 2 - ( { 2 - [ (1R, 2S, 5S) - 2 - ( { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル ) - 5-ヒドロキシシクロペンチル ] エチル } チオ ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート

(3aR, 4S, 6aS) - 4 - ( { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル ) ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ [b] フラン-2-オン (1.00 g) の無水テトラヒドロフラン (9.00 mL) 溶液に、水素化リチウムアルミニウム (97.0 mg) を 0℃で

加え、20分間攪拌した。反応溶液に0℃で水を加え、酢酸エチルで抽出した。反応溶液を飽和酒石酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣およびジイソプロピルエチルアミン (1.29 mL) の無水テトラヒドロフラン (9.00 mL) 溶液を、メタンスルホニルクロライド (0.23 mL) の無水テトラヒドロフラン (5.00 mL) 溶液に-5℃で加え、20分間攪拌した。反応溶液に無水メタノール (43.0  $\mu$ L) を-5℃で加え、15分間攪拌した。反応溶液にトリメチルシリルクロライド (0.49 mL) を-5℃で加え、室温で10分間攪拌した。反応溶液に炭酸カリウム (1.10 g)、チオ酢酸カリウム (578 mg) および無水ジメチルホルムアミド (20.0 mL) を加え、50℃で5時間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、tert-ブチルメチルエーテルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄した。反応溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣のエタノール (13.0 mL) 溶液に、トリ-n-ブチルホスフィン (0.07 mL)、エチル 2-ブロモ-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート (657 mg) および炭酸カリウム (770 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。さらに反応溶液を50℃で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した。反応溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (8.60 mL) に溶解し、1N塩酸 (1.86 mL) を0℃で加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (624 mg) を得た。

TLC: Rf 0.36 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.05 (s, 9 H) 1.38 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.77 (m, 8 H) 2.82 (m, 1 H) 3.20 (s, 1 H) 3.58 (m, 3 H) 4.41 (m, 3 H) 7.41 (m, 6 H) 7.65 (m, 4 H) 7.96 (s, 1 H)。

#### 実施例 28

エチル 2-[(2-{(1R, 2S, 5R)-2-(アセチルオキシ)-5-[(1E, 3S, 5S)-5-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1-ノネニル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート

実施例 18 で製造した化合物の代わりに実施例 27 で製造した化合物を用いて、実施例 19 → 実施例 20 → 実施例 21 と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物 (442 mg) を得た。

TLC: Rf 0.64 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.86 (m, 6 H) 1.47 (m, 25 H) 2.04 (s, 3 H) 2.39 (m, 1 H) 3.24 (m, 2 H) 3.49 (m, 1 H) 3.85 (m, 1 H) 4.14 (m, 1 H) 4.40 (q, J=7.14 Hz, 2 H) 4.64 (m, 1 H) 5.23 (m, 2 H) 5.45 (m, 1 H) 8.02 (s, 1 H)。

#### 実施例 29

エチル 2-[(2-{(1R, 2R)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキシシクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート

実施例 21 で製造した化合物 (507 mg) のメタノール (7.00 mL) 溶液の代わりに、実施例 28 で製造した化合物 (442 mg) のエタノール (7.70 mL) 溶液を用いて、実施例 22 と同様の操作に付した。得られた化合物 (242 mg) のジメチルスルホキシド (1.10 mL) / 酢酸エチル (2.20 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.63 mL) および三酸化硫黄・ピリジン錯体 (286 mg) を10℃で加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した。反応溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を実施例 23 で製造した化合物の代わりに用いて、実施例 24 と同様の操作に付し、以下の物性値を有する標題化合物 (144 mg) を得た。

TLC: Rf 0.17 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);



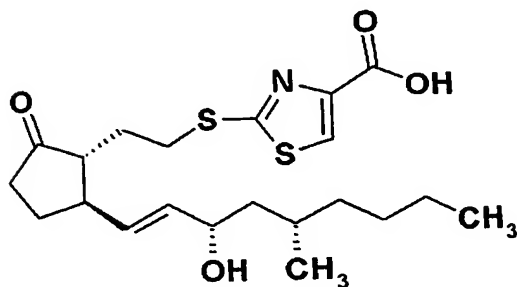
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.88 (m, 6 H) 1.77 (m, 18 H) 2.40 (m, 2 H) 3.41 (m, 2 H) 4.13 (m, 1 H) 4.39 (q, J=7.14 Hz, 2 H) 5.67 (m, 2 H) 8.01 (s, 1 H)。

### 実施例 30

2-[(2-{(1R, 2R)-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

【0177】

【化27】



【0178】

実施例 29 で製造した化合物 (142 mg) のジメチルスルホキシド (7.00 mL) / リン酸緩衝溶液 (7.00 mL) 溶液に、ブタ肝エステラーゼ (0.850 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和硫酸アンモニウム水溶液、1 N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。反応溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (88.0 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.87 (m, 6 H) 1.29 (m, 10 H) 1.66 (m, 1 H) 2.11 (m, 4 H) 2.47 (m, 2 H) 3.36 (m, 3 H) 4.21 (m, 1 H) 5.67 (m, 2 H) 8.10 (s, 1 H)。

### 実施例 30 (1)

2-[(2-{(1R, 2R)-2-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル]-5-オキソシクロペンチル}エチル)スルファニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

ジメチル [(4S)-4-メチル-2-オキソオクチル] ホスホネートの代わりにジメチル (3, 3-ジメチル-2-オキソヘプチル) ホスホネートを用いて、実施例 28 → 実施例 29 → 実施例 30 と同様の操作に付し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

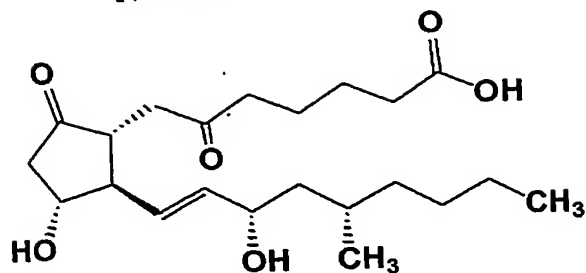
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.87 (m, 9 H) 1.25 (m, 6 H) 1.68 (m, 1 H) 2.13 (m, 5 H) 2.48 (m, 2 H) 3.37 (m, 4 H) 3.84 (d, J=5.49 Hz, 1 H) 5.70 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H)。

### 実施例 31

7-{(1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル}-6-オキソヘプタン酸

【0179】

## 【化 28】



## 【0180】

メチル 7-[(1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(1E, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル]-5-オキソシクロペンチル]-6-オキソヘプタノエート (Reg No. 70667-26-4) を実施例 30 と同様の反応に付し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム: テトラヒドロフラン: 酢酸 = 10:2:1)。

## 【生物学的実施例】

プロスタグランジン様化合物が、馬尾神経組織血流改善作用を有すること、血圧降下作用が少ないことは、例えば、以下の実験によって証明された。

## 【0181】

全体の操作は、基本的な生物学的手法に基づき、常法となっている方法を活用した。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および/または測定感度の改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示した。

## (i) 馬尾血流測定および血圧測定

## 実験

ラットにウレタン 1.5 g/kg を腹腔内投与して麻酔し、仰臥位にて左頸動脈（血圧および心拍数測定用）にカテーテルを留置した。ついで、ラットを腹位に反転させ、腰部を正中に沿って切開し、第5腰椎に椎弓切除術を施して脊髓（馬尾）を露出させた。馬尾血流量は、非接触用プローブ（ST-N型, OMEGA WAVE Inc.）を介してレーザードップラー血流計（OMEGAFLD FLO-NIおよびADVANCE LASER FLOWMETER ALF21N, OMEGA WAVE Inc.）で測定し、LINEARCORDER（グラフテック）にて記録した。全身血圧および心拍数は、左頸動脈より圧トランスデューサーを介して圧力測定用アンプ（GOULD）で測定し、LINEARCORDER（グラフテック）にて記録した。血圧、心拍数および血流量の各パラメータが安定しているのを確認した後、被験物質は尾静脈内に留置した翼付針を介して、30分間静脈内持続投与した。投与終了後30分まで観察し、馬尾血流増加率を算出した。

## 【0182】

## 【数1】

$$\text{馬尾血流増加率 (\%)} = \frac{B-A}{A} \times 100$$

## 【0183】

A: 被験物質投与前の馬尾血流量

B: 被験物質投与後の馬尾血流量

その結果、本発明化合物は、血圧降下作用が弱くかつ馬尾血流を増加させた。例えば、実施例 8 (1) で製造した化合物は、馬尾血流を 35% 増加させたのに対し、血圧は 6 mmHg しか降下しなかった。

## 【製剤例】

## 製剤例 1

以下の各成分を常法により混合したのち、打錠して、1錠中に 0.5 mg の活性成分を含有する錠剤 1 万錠を得た。

・ 2-[(2-[(4S)-4-[(1E, 3R)-3-[1-(4-フルオロブチル)]

シクロブチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - プロペニル} - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリ  
 ジン - 3 - イル) エチル] スルファニル} - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸  
 . . . . . 5.0 g

- ・カルボキシメチルセルロース カルシウム . . . . . 20 g
- ・ステアリン酸マグネシウム . . . . . 10 g
- ・微結晶セルロース . . . . . 920 g

#### 製剤例 2

以下の各成分を常法により混合したのち、溶液を常法により滅菌し、1 ml ずつバイアルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 バイアル中 0.2 mg の活性成分を含有するバイアル 1 万本を得た。

・ 2 - { [ 2 - ( ( 4 S ) - 4 - { ( 1 E , 3 R ) - 3 - [ 1 - ( 4 - フルオロブチル )  
 シクロブチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - プロペニル} - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリ  
 ジン - 3 - イル) エチル] スルファニル} - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸  
 . . . . . 2.0 g

- ・マンニット . . . . . 500 g
- ・蒸留水 . . . . . 10 L

#### 【産業上の利用可能性】

##### 【0184】

血圧降下作用が少ないプロスタグランジン様化合物は、馬尾神経組織血流改善作用を有するため腰痛、下肢の疼痛、下肢のしびれ、間欠跛行、膀胱直腸障害、または性機能不全等の治療に有用である。したがって、血圧降下作用が少ないプロスタグランジン様化合物は医薬として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 安全性が高く、かつ有効な馬尾神経組織血流増加剤を提供すること。

【解決手段】 血圧降下作用の弱いプロスタグランジン様化合物のうち、馬尾神経組織血流増加作用を有する化合物（ただし、リマプロストを除く。）は、安全性の高い馬尾神経組織血流増加剤として有用である。したがって、例えば馬尾神経障害による腰痛、下肢の疼痛、下肢のしびれ、間欠跛行、膀胱直腸障害、または性機能不全等の予防および／または治療に有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

|         |                |
|---------|----------------|
| 特許出願の番号 | 特願 2003-407675 |
| 受付番号    | 50302010534    |
| 書類名     | 特許願            |
| 担当官     | 第五担当上席 0094    |
| 作成日     | 平成15年12月 8日    |

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年12月 5日

特願 2003-407675

出願人履歴情報

識別番号

[000185983]

1. 変更年月日

1990年 9月 2日

[変更理由]

新規登録

住所

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

氏名

小野薬品工業株式会社

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/017961

International filing date: 02 December 2004 (02.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2003-407675  
Filing date: 05 December 2003 (05.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 04 February 2005 (04.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**